



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vhri

BRIEF REPORT

Avaliação Econômica do Interferon Peguilado Alfa 2a em Combinação com a Ribavirina para o Tratamento da Infecção Pelo Genótipo 1 da Hepatite Crônica C: Comparação do Tratamento por 48 Semanas e Terapia Estendida

Cid Manso de Mello Vianna, PhD^{1,*}, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, PhD², Frances Valéria Costa e Silva, PhD³, Antonio Augusto Freitas Peregrino, PhD⁴, Marcus Paulo da Silva Rodrigues, MSc¹, Fernando Nagib Jardim, PgD⁵¹Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ²Instituto de Saúde da Comunidade, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil; ³Faculdade de Enfermagem, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ⁴Laboratório de Ciências Radiológicas, Centro Biomédico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ⁵Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brasil

ABSTRACT

Objectives: Recently research shows that extending the duration of treatment with Peginterferon plus Ribavirin for 72 weeks can increase the rate of sustained viral response in individuals infected with genotype 1 hepatitis C who have slow virologic response after 24 weeks. The aim of this study was to evaluate whether the inclusion and extension of treatment for slow responders provides a cost-effectiveness favorable compared to treatment for 48 weeks. **Methods:** A model based on Markov chains estimated costs and clinical consequences of treatment for 48 weeks excluding slow responders (Strategy 1) and treatment for 48 weeks for responders more extension to 72 weeks for slow responders (Strategy 2). The time horizon was 30 years. The costs and consequences were discounted 5% annually and analyzed from the perspective of the Brazilian National Health System. The utilities, transition probabilities, and efficacy data were

extracted from the scientific literature. **Results:** The strategy 2 showed an increase of 0.2 years of quality-adjusted life (QALYs) and ICER of U\$17.532 compared to a strategy 1. The sensitivity analysis showed that even with variations in costs and effectiveness, strategy 2 remains below of cost effectiveness threshold. **Conclusion:** The strategy of inclusion of individuals and slow responders extending treatment to 72 weeks in treatment recommendations presents the incremental cost-effectiveness acceptable when compared to standard procedure.

Keywords: custo-efetividade, genótipo 1, hepatite C, pegu-interferon.

Copyright © 2013, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Published by Elsevier Inc.

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) representa um importante problema de saúde pública, em virtude do aumento de sua incidência na população mundial, da alta frequência de evolução para as formas crônicas da doença e do seu impacto econômico para a sociedade. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que, aproximadamente, 170 milhões de indivíduos estejam infectados pelo HCV e que três milhões de novos casos ocorram a cada ano. No Brasil, segundo dados da mesma Organização, 2,5% a 4,9% da população encontram-se infectada por este agente [1].

Recentemente, várias pesquisas [2,3,4] demonstraram a eficácia da extensão do tratamento para 72 semanas em indivíduos

respondedores lentos. Esses são caracterizados pela redução ≥ 2 log da carga viral inicial e níveis indetectáveis de HCV-RNA na 24ª semana. Considerando isso, em alguns países [5,6,7], inclusive no Brasil, têm surgido recomendações relativas a extensão do tratamento da hepatite C para 72 semanas para esse grupo específico. As possíveis consequências da utilização de Peguinterferon mais Ribavirina em um número maior de indivíduos são a diminuição da mortalidade e dos custos associados ao tratamento das complicações decorrentes da evolução da doença hepática.

O objetivo desse trabalho é comparar por meio de uma análise de custo-efetividade as diferentes recomendações para o tratamento de pacientes adultos portadores do genótipo 1 da hepatite crônica C, sem uso prévio de medicação específica, na perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro. Foram analisadas duas

Conflicts of interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

* Autor Correspondente: Cid Manso de Mello Vianna, Instituto de Medicina Social – UERJ, Rua São Francisco Xavier, 524, 7 andar, bloco D°, Maracanã, Rio de Janeiro-RJ, Brasil, Cep: 20550-900. Tel./fax: +21, 2334-0354.

E-mail: cmmv@ims.uerj.br.

2212-1099/\$36.00 – see front matter Copyright © 2013, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

Published by Elsevier Inc.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2013.09.003>

Tabela 1 – Probabilidades de transição entre os diferentes estados da evolução da hepatite C.

Estado	Probabilidade de Transição	Faixa
Cirrose para Ascite	0,025	0,012–0,05
Ascite para Ascite refratário	0,067	0,034–0,14
Hepatite crônica para Cirrose compensada	0,073	0,037–0,15
Cirrose compensada para Encefalopatia Hepática	0,004	0,002–0,008
Hepatite crônica para Hepatocarcinoma	0,001	0,0005–0,002
Cirrose para Hepatocarcinoma	0,015	0,008–0,3
Cirrose compensada para Hemorragia gastrointestinal	0,011	0,005–0,02
Morte por Ascite	0,11	0,05–0,20
Morte por Ascite refratária	0,33	0,17–0,66
Morte Encefalopatia hepática no primeiro ano	0,68	0,34–0,90
Morte Encefalopatia hepática anos subsequentes	0,4	0,2–0,8
Morte por Hepatocarcinoma	0,86	0,33–1
Morte por Hemorragia gastrointestinal primeiro ano	0,4	0,2–0,8
Morte por Hemorragia gastrointestinal anos subsequentes	0,13	0,07–0,26
Hepatite leve para moderada	0,041	0,020–0,082
Morte após Transplante primeiro ano	0,21	0,05–0,42
Morte após Transplante anos subsequentes	0,057	0,024–0,11

Fonte: [11–17]

estratégias de tratamento distintas e mutuamente exclusivas: (1) terapia combinada com Peguinterferon alfa 2a e Ribavirina, administrada por 48 semanas, excluindo respondedores virológicos lentos, conforme recomendação do protocolo de tratamento da hepatite C do ano de 2007 [8] e (2) terapia combinada com Peguinterferon alfa 2a e Ribavirina, administrada por 48 semanas para respondedores precoces e extensão para 72 semanas para respondedores lentos, de acordo com as diretrizes atuais [5].

Métodos

Um modelo matemático adaptado de Vianna et al [9] foi construído utilizando o software TreeAge Pro 2009® (TreeAge Pro 2009, TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA), afim de simular a progressão da doença através dos diversos estágios da hepatite crônica C e estimar o custo-efetividade dos esquemas terapêuticos selecionados para a hepatite C. Foram acompanhadas as consequências clínicas e econômicas de uma coorte de 1000 pacientes com genótipo 1 da hepatite C, com níveis elevados de alanina aminotransferase, testes positivos para anticorpo anti-HCV e sem evidências histológicas de fibrose ou cirrose na biópsia hepática.

O modelo visou comparar as seguintes estratégias para o tratamento da infecção viral, tendo como linha de base o não tratamento: (1) terapia combinada com Peguinterferon alfa 2a e Ribavirina, administrada por 48 semanas em indivíduos com resposta viral precoce; (2) terapia combinada com Peguinterferon alfa 2a e Ribavirina, administrada por 48 semanas para respondedores na 12ª semana e 72 semanas para respondedores virológicos lentos.

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde Brasileiro e todos os custos e consequências clínicas foram descontadas anualmente em 5%, conforme as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o Ministério da Saúde do Brasil [10]. A população seguida na coorte foi composta por homens com idade superior a 40 anos, portadores da hepatite C crônica e não cirróticos.

O desfecho de interesse utilizado no estudo proposto foi resultados negativos do HCV-RNA medidos ao final do tratamento e seis meses após o seu término (resposta viral sustentada), em consonância com as evidências disponíveis na literatura da forte ligação entre a evolução histológica e presença do vírus e segundo as recomendações dos protocolos clínicos. No tratamento com Interferon peguilado, a ausência de resultados negativos na estratégia 1 (Tratamento Padrão)

e redução ≤ 2 log da carga viral inicial do HCV-RNA na estratégia 2 (Tratamento estendido) após 12 semanas do início de tratamento, foram os critérios considerados para interrupção da terapia [5].

A análise realizada contemplou as seguintes medidas de eficácia/efetividade: 1) resposta viral sustentada; 2) anos de vida ganhos. e 3) anos de vida ajustado por qualidade. A Tabela 1 relaciona as probabilidades utilizadas para definir a transição entre os diversos estados de saúde da doença hepática.

Dado que a perspectiva adotada na análise foi a do SUS, se utilizou como medida de valoração dos custos mencionados, o montante relacionado ao reembolso pago pelo Sistema Único de Saúde Brasileiro para os diferentes itens de produção hospitalar e ambulatorial, considerando quando for o caso, diferenciais relativos à especialização da Unidade atendente (como, por exemplo, os valores diferenciados das consultas médicas e internações pagos a unidades universitárias e hospitais de ensino).

No caso específico do medicamento empregado (peguinterferon alfa 2a – 180mcg), se utilizou a média dos valores encontrados em compras de instituições públicas, disponíveis no portal: Banco de Preços em Saúde (BPS) [18]. Para os itens como procedimentos ambulatoriais e hospitalares, exames, consultas e outros medicamentos utilizados no tratamento decorrente das complicações ocasionadas pela progressão da doença hepática, foram consultados outros bancos de dados relativos ao reembolso praticado pelo Governo Federal [19,20].

A Tabela 2 contém os parâmetros de utilidade usados na análise. Para testar em que extensão essas incertezas poderiam alterar a resposta final do modelo, esses dados foram submetidos também a análises de sensibilidade, supondo-se: a) que os valores fossem iguais a um, isto é, medindo apenas os anos de vida; e b) o pior cenário possível. A Tabela 2 relaciona o custo total de cada etapa, as probabilidades de resposta ao tratamento e as medidas de utilidade utilizadas no modelo.

Resultados

Após o fim do tratamento combinado de Peguinterferon alfa 2a mais Ribavirina, segundo as regras da estratégia 2, foi observado um percentual superior a 27 % de indivíduos que possuíram remissão da infecção viral, comparado aos 23% alcançados pela estratégia de tratamento com Peguinterferon alfa 2a mais Ribavirina por 48 semanas. Permitiu ainda, um incremento na

Tabela 2 – Probabilidades de resposta ao tratamento, Medidas de Utilidade e Custo total dos procedimentos realizados no tratamento da hepatite C e suas complicações.

Estados de Saúde	Utilidades [17,21]	(Intervalos)
Ascite	0,65	(0,35 – 1,0)
Refratária Ascite	0,65	(0,35 – 1,0)
Cirrose	0,82	(0,46 – 1,0)
Hepatocarcinoma	0,55	(0,15 – 1,0)
Distúrbios Gastrointestinais	0,53	(0,19 – 1,0)
Hemorragia por Varizes	0,55	(0,23 – 1,0)
Hepatite Moderada	0,98	(0,92 – 1,0)
Hepatite ao Fim do Tratamento	0,92	(0,72 – 1,0)
Pós Transplante Hepático	0,86	(0,66 – 1,0)
Probabilidades	Valores [2,22–29]	(Intervalos)
Resposta precoce (12ª semana)	0,64	(0,53 – 0,65)
Resposta tardia (24ª semana)	0,22	(0,11 – 0,31)
Resposta ao fim de 48 semanas	0,69	(0,64 – 0,77)
Resposta ao fim de 72 semanas	0,51	(0,48 – 0,70)
Resposta viral sustentada (48 semanas)	0,52	(0,46 – 0,63)
Resposta viral sustentada (72 semanas)	0,35	(0,29 – 0,48)
Procedimento		Custo total (U\$)* [18–20]
Exames Iniciais		132,43
Exames de Monitoramento		
Tratamento 12 semanas (Exclusão do Tratamento)		107,48
Tratamento 48 semanas		138,61
Tratamento 72 semanas		188,40
Follow up Peginterferon 48-72 Semanas		167,14
Medicação		
Ribavirina 250mg (12 Semanas)		98,82
Ribavirina 250mg (48 Semanas)		395,29
Ribavirina 250mg (72 Semanas)		592,94
Peginterferon alfa 2a 180mcg (12 Semanas)		5.382,35
Peginterferon alfa 2a 180mcg (48 Semanas)		21.529,41
Peginterferon alfa 2a 180mcg (72 Semanas)		32.294,11
Cirrose Compensada		
Diagnóstico		35,67
Acompanhamento		92,23
Cirrose com Varizes		
Diagnóstico		71,04
Acompanhamento		75,46
Ascite		
Diagnóstico do líquido ascítico		20,51
Tratamento Ascite		119,87
Acompanhamento		183,70

Tabela 2 – continued

Estados de Saúde	Utilidades [17,21]	(Intervalos)
Encefalopatia Hepática		
Diagnóstico		45,60
Tratamento		494,62
Varizes Gastresofágicas		
Diagnóstico		33,41
Tratamento		3.773,97
Acompanhamento		129,64
Hepatocarcinoma Primário		
Diagnóstico		97,00
Tratamento		1.474,39
Quimioterápico		
Transplante Hepático		
Transplante Hepático		29.872,24
Acompanhamento pós Transplante		2.252,16
Fonte: Elaboração Própria. *taxa de câmbio 2,04 R\$/US\$, (21/05/2012).		

sobrevida global de 9% quando comparado ao desenvolvimento da história natural decorrente do não tratamento. Em relação ao não tratamento, o número de indivíduos que desenvolveram os estágios finais da hepatite C e foram submetidos a transplantes foi entre 22,6% a 26,3% menor naqueles que foram tratados conforme a estratégia 1 e estratégia 2, respectivamente.

Os anos de vida ganhos ajustados por qualidade de vida foram favoráveis ao tratamento estendido (estratégia 2), obtendo-se um ganho em média de 0,2 QALY e 1,00 QALY quando comparado ao tratamento padrão (estratégia 1) e a história natural da doença, respectivamente. Quando aplicado o desconto anual de 5%, a diferença na efetividade decresce, mas permanece favorável ao tratamento estendido. A inclusão de indivíduos respondedores lentos nas recomendações de tratamento, produziu incremento de 0,52 anos de vida para o período de trinta anos quando comparado ao não tratamento.

A estratégia que incluiu o tratamento estendido para 72 semanas em indivíduos respondedores lentos, forneceu incremento no custo médio de U\$ 5.929 e de 0,2 nos anos de vida ajustados por qualidade. Além disso o tratamento por 72 semanas proporcionou um aumento de 4% no número de indivíduos com resposta viral sustentada comparado com o tratamento por 48 semanas e redução nos gastos decorrentes das complicações da evolução hepática após 3 anos do acompanhamento da coorte. O desenvolvimento de Carcinoma hepatocelular foi 26% menos prevalente no tratamento estendido comparado a história natural da doença e 4% menor do que no tratamento por 48 semanas.

A estratégia de tratamento com interferon peguilado mais Ribavirina incluindo respondedores lentos se revelou mais custo-efetiva quando comparada com a história natural da doença hepática e o tratamento padrão. Considerando que o Brasil não possui um limiar claro de relação de custo efetividade incremental (ICER) para incorporação de tecnologias, o resultado foi comparado a um limite de disponibilidade a pagar de U\$31.253. Esse valor é correspondente a três vezes o valor do PIB per capita do Brasil e segue a recomendação da OMS, que defende que tecnologias que apresentem ICER inferiores a 3 vezes o valor do PIB per capita nacional, sejam aceitas [30]. A estratégia de tratamento 2, foi a que proporcionou o maior efeito em saúde e apresentou ICER de U\$ 30.317/QALY, quando comparado ao tratamento padrão de 48 semanas e de U\$ 21.133/QALY em relação ao desenvolvimento da progressão hepática sem tratamento.

Análise de Sensibilidade

Os resultados de todas as avaliações econômicas estão sujeitos a incertezas e imprecisões. Considerando isso, foram testadas por meio de análise de sensibilidade determinística univariada as seguintes variáveis: a) probabilidades de transição entre os vários estados da hepatite C crônica, em especial as taxas de transição da hepatite crônica leve para moderada e da hepatite crônica moderada para cirrose; b) estimativas de efetividade atribuída a cada uma das estratégias analisadas; c) custos atribuídos as complicações decorrentes da falha do tratamento; d) proporção de indivíduos respondedores lentos; e) taxa de desconto; e f) escores de utilidade.

Os preços empregados para o Peguinterferon mais Ribavirina não se mostram fatores relevantes de incerteza, já que a comparação empregada foi entre condutas terapêuticas e não entre tecnologias. Nesse sentido se utilizou valores únicos, variando-se apenas os custos decorrentes da interrupção do tratamento, que ocorreu em proporções diferentes, conforme as distintas recomendações de interrupção do tratamento e da extensão para 72 semanas.

Na análise de sensibilidade foi alterada a proporção de respondedores virológicos lentos, já que o aumento do número indivíduos habilitados ao tratamento por 72 semanas, acarreta no aumento dos custos associados ao consumo de medicamentos e exames de acompanhamento. Apesar da variação da probabilidade ocorrer em ampla faixa, esse fator não demonstrou capacidade de mudar o cenário de custo-efetividade. Por fim, os únicos fatores que contribuíram para incerteza nas conclusões do modelo desenvolvido, segundo a análise de sensibilidade, foram algumas das estimativas de efetividade atribuídas aos respondedores lentos.

A variação dos parâmetros de eficácia (resposta ao final do tratamento de 72 semanas e resposta viral sustentada após 96 semanas) aponta que a estratégia de extensão do tratamento a respondedores virológicos lentos é mais custo efetiva em quase toda a faixa de variação. A maior proporção de custo-efetividade se intensifica principalmente, quando a probabilidade de resposta viral sustentada ultrapassa o valor de 38% e a resposta ao fim do tratamento fica acima de 53%. Nessas condições, o tratamento por 72 semanas passa a apresentar ICER em relação ao tratamento por 48 semanas ainda mais distante do limiar de aceitabilidade (28.598 R\$/QALY e 29.376 R\$/QALY). A exceção ocorre somente quando se utiliza valor igual ou menor a 48% para probabilidade de resposta ao fim do tratamento de 72 semanas e 32% para resposta viral sustentada após 96 semanas.

Por fim, a análise de sensibilidade testou o impacto da mudança do *threshold* no resultado, mediante variação compreendida entre uma vez o valor do PIB per capita (BRL 21.252) e três vezes o mesmo valor (BRL 63.756) [30]. Ainda assim, foi encontrado que em toda a faixa de variação, a alternativa de tratamento com o Interferon peguilado mais Ribavirina incluído o tratamento de respondedores lentos (estratégia 2) seria opção com a maior probabilidade de ser custo efetiva.

Discussão

No Sistema Único de Saúde do Brasil, a recomendação de tratamento por um prazo máximo de 48 semanas esteve vigente até o ano de 2011 e preconizava que fossem excluídos do programa terapêutico, todos os indivíduos não respondedores, cuja identificação se dava pela não obtenção de resultados negativos de carga viral na 12ª semana de tratamento independente da intensidade de redução dos títulos virais iniciais [8]. As diretrizes atuais do sistema de saúde brasileiro prevêem a

inclusão de indivíduos que respondem parcialmente na 12ª semana de tratamento, condicionada a redução ≥ 2 log da carga viral inicial, o que na prática possibilita aumentar o número de indivíduos tratados e proporcionar maiores condições de remissão da infecção viral [5].

A opção de estender o tratamento de interferon peguilado mais Ribavirina para indivíduos respondedores lentos portadores de genótipo 1 da hepatite C, tem se mostrado uma estratégia eficaz devido a baixa probabilidade desses indivíduos alcançarem remissão viral no período de 48 semanas. Os ensaios clínicos [2,22] mostram que 22% a 30% de todos os indivíduos tratados podem ser beneficiados pela extensão do tratamento. No estudo de Pearlman [22], o tratamento estendido proporcionou taxas de resposta viral sustentada 20% maiores quando comparado simultânea com a terapia por 48 semanas em indivíduos respondedores lentos portadores do genótipo 1 da hepatite C.

A análise de custo-efetividade conduzida por Nakamura et al. [31] que comparou o tratamento de respondedores lentos por 48 semanas e 72 semanas, segundo a perspectiva do sistema de saúde japonês, encontrou sob a leitura econômica, resultados concordantes com estudos clínicos anteriores. O incremento de efetividade proporcionado pelo tratamento por 72 semanas para respondedores virológicos lentos foi de 0,5 QALYS em relação ao tratamento padrão, valor superior ao encontrado em nossa análise (0,2 QALYS). Os resultados em termos de efetividade não são tão próximos dos aqui encontrados, devido às diferenças nos parâmetros utilizados e nos objetivos dos estudos. Enquanto naquele estudo a comparação foi entre cursos terapêuticos para respondedores lentos (48 semanas ou 72 semanas), a nossa análise visou comparar o custo-efetividade da inclusão desse grupo nas recomendações terapêuticas vis à vis o seu não tratamento. Além disso, o trabalho de Nakamura utilizou probabilidades de resposta viral sustentada extraídas de um único ensaio clínico, enquanto na análise aqui realizada, os dados foram derivados de múltiplas fontes [2,23–28].

Fonseca et al. [32] analisou o custo efetividade dos diferentes cursos terapêuticos disponíveis para o retratamento de indivíduos não respondedores a terapia inicial com Peguinterferon mais Ribavirina, segundo a perspectiva do sistema público de saúde do Brasil. Seus resultados pelo menos em partes, reforçam os aqui encontrados, indicando que o horizonte terapêutico de 72 semanas normalmente é mais custo-efetivo no tratamento de grupos com maior dificuldade de eliminar o VHC do que o tratamento padrão (48 semanas).

Por fim, este estudo tem algumas limitações. Primeiro, todas as probabilidades de transição e medidas de utilidade foram retiradas de estudos internacionais e podem não refletir necessariamente as possibilidades de evolução da doença. Segundo, os parâmetros de efetividade também foram derivados de estudos de outros países, onde o percentual de indivíduos que alcançam resposta no fim do tratamento e resposta viral sustentada no término do tratamento de 48 semanas e 72 semanas, pode ser diferente dos alcançados no Brasil. Essa consideração é importante tendo em vista que já foi extensamente explorado que a diferença entre etnias interfere no sucesso da terapia combinada com interferon mais Ribavirina [33,34].

Conclusões

A superioridade da estratégia que inclui o tratamento por 72 semanas em termos de resposta viral sustentada incide diretamente no tempo e progressão da doença. A adoção dessa abordagem terapêutica pode trazer benefícios para a população tratada e para o sistema de saúde brasileiro. Para esse último, em decorrência da diminuição nos custos associados tanto ao tratamento das complicações relativas à progressão da doença

hepática quanto da redução da demanda por transplantes hepáticos. Para primeira, devido à melhoria na expectativa e na qualidade de vida.

Em resumo, os resultados alcançados sugerem que a inclusão de indivíduos respondedores lentos na recomendação de tratamento produz incrementos em termos de efetividade sob uma relação incremental de custo efetividade aceitável.

Fontes de financiamento ou outros suportes: Os autores declaram que não houve nenhuma fonte de financiamento ou qualquer outro suporte.

REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization (WHO). Hepatitis C—global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75:18–9.
- [2] Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086–97.
- [3] Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 2010;52:1201–7.
- [4] Ide T, Hino T, Ogata K, et al. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009;104:70–5.
- [5] Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 221 de 13 de julho de 2011. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Co-infecções. *Diário Oficial da União*, seção 1, p.91 em 13/07/2011.
- [6] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433–44.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–54.
- [8] Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 34 de 28 de Setembro de 2007. Dispõe Sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. *Diário Oficial da União* em 09/10/2007.
- [9] Vianna CMMV, Mosegui GBG, Silva FVC, et al. Avaliação tecnológica do interferon peguillado e interferon convencional em associação com ribavirina para tratamento do genótipo 1 da hepatite crônica C. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 2012;4:364–72.
- [10] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009, 150p. (Série A, Manuais e normas técnicas).
- [11] Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, et al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon- α 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127:855–65.
- [12] Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000;90:1562–9.
- [13] Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med* 2001;111:614–21.
- [14] Loubiere S, Rotily M, Moatti JP. Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2003;19:632–45.
- [15] Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997;127:866–74.
- [16] Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, Goldie JK. Cost-effectiveness for treatment of chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003;290:228–37.
- [17] Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, et al. Cost effectiveness of interferon peguillado α -2b plus ribavirin versus interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52:425–32.
- [18] Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/index.cfm>. [Accessed May 17, 2012].
- [19] Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (Sigtap). Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/>. [Accessed May 17, 2012].
- [20] Ministério da Saúde. Sistema de informação hospitalar descentralizado (SIHD). Available from: <http://www2.datasus.gov.br/SIHD>. [Accessed February 14, 2012].
- [21] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
- [22] Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688–94.
- [23] Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010;138:503–12.
- [24] Ferenci P, Formann E, Laferl H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2006;44:275–82.
- [25] Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
- [26] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580–93.
- [27] Malone DC, Tran TT, Poordad FF. Cost-efficacy analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm* 2005;11:687–94.
- [28] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
- [29] Shepherd J, Brodin H, Cave C, et al. Pegylated interferon alpha 2a and 2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review, Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence, 2003.
- [30] World Health Organization (WHO). Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. Cost-effectiveness thresholds. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html. [Accessed March 7, 2012].
- [31] Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, Akazawa K. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat* 2008;15:293–9.
- [32] Fonseca M, Tannus G, Parisi E. Cost effectiveness of retreatment of patients with chronic hepatitis C (Chc) who do not respond to peginterferon alpha and ribavirin for 48 Weeks Vs. peginterferon alfa and ribavirin for 72 Weeks. *Value Health* 2012;15:A139.
- [33] Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology* 2006;131:470–7.
- [34] David LT, Chloé LT, Maureen PM, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798–801.